ARTIGO ORIGINAL

Avaliação dos efeitos adversos da tromboprofilaxia medicamentosa em pacientes hospitalizados com delineamentos de coorte e caso-controle aninhado

Assessment of pharmacological thromboprophylaxis side-effects in hospital-admitted patients in a nested case-control design

Marcos de Bastos[1], Ivan Rocha Mirabeau[2], João Felipe Machado Campos[2], Mauro Palma Júnior[2], Teodoro Osório Amorim[2], Jacson Silveira Caiafa[3]

DOI: 10.5935/2238-3182.20140084

[1] Médico. Pós-Doc em Epidemiologia Clínica. Professor Curso de Medicina da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana. Vespasiano, MG – Brasil.
[2] Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana. Vespasiano, MG – Brasil.
[3] Médico Angiologista. Departamento de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital Naval Marcílio Dias. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

RESUMO

Introdução: pacientes hospitalizados apresentam risco aumentado de 10 vezes para trombose venosa (TV) em relação a pacientes comunitários. A tromboprofilaxia (TP) visa a reduzir o risco trombótico de pacientes selecionados, podendo ser medicamentosa ou não medicamentosa (mecânica). A TP medicamentosa associa-se a efeitos adversos como a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) ou hemorragias. Este trabalho visou mensurar os efeitos adversos da TP medicamentosa e identificar os determinantes de efeitos adversos. **Material e método:** o estudo apresenta delineamento de caso--controle aninhado em uma coorte. Foram selecionados quatro controles (pacientes sem efeitos adversos associados à TP medicamentosa) para cada caso índice (paciente com efeito adverso), pareados por idade, data do desfecho e gênero. Razões de chances (OR) ou riscos relativos (RR) com respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados. As ORs foram ajustadas para confundimento utilizando-se regressão logística multivariada. **Resultados:** foram estudados 21.158 pacientes no delineamento de coorte. O RR para qualquer evento adverso em participantes que receberam TP medicamentosa foi de 5,02 (IC 95% 2,91-8,64). Após ajuste para confundimento, a OR foi de 3,94 (IC 95% 2,01-7,71). No delineamento de caso-controle, a TP medicamentosa esteve associada à OR de 2,4 (IC 95% 1,28-4,63) para evento adverso. Participantes na clínica ginecológico--obstétrica apresentaram risco aumentado para eventos adversos (OR ajustada 4,72, IC 95% 1,60-11,62). **Conclusão:** o risco de evento adverso com TP medicamentosa foi quatro vezes mais alto do que o risco em participantes com TP mecânica ou sem TP, estando a hospitalização na clínica ginecológico-obstétrica associada a elevado risco.

Palavras-chave: Trombose Venosa; Trombose Venosa/prevenção & controle; Hospitalização; Estudos de Casos e Controles; Razão de Chances.

ABSTRACT

Introduction: *Hospital admissions are associated with a ten-fold increase in venous thrombosis risk compared with community patients. Thromboprophylaxis (TP) in selected at-risk patients reduces the thrombotic risk by two thirds either by pharmacological or mechanical means. Pharmacological TP may also be associated with side effects such as heparin-induced thrombocytopenia (HIT) or bleeding. The objectives of this study were to measure the side effect risks of pharmacological TP and to identify side effects determinants.* ***Material and methods:*** *This is a nested case-control study including cohort and case-control analysis. Four controls (patients without a side effect associated with pharmacological TP) were matched by age, gender and date of event to each index case (patient with a side effect associated with pharmacological TP). The results were expressed as odds ratios (OR) or relative risks (RR) with corresponding 95% confidence intervals (95% CI).* ***Results:*** *A total of 21,158 patients were enrolled in the cohort design. The RR for any side effect in participants*

Instituição:
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH
Vespasiano, MG – Brasil

Autor correspondente:
Marcos de Bastos
E-mail: marcosdebastos.hemato@gmail.com

who received pharmacological TP was 5.02 (95% CI 2.91-8.64) compared with those who did not. After adjusting for confounders, OR was 3.94 (95% CI 2.01-7.71). In the case-control analysis, pharmacological TP was associated with OR of 2.44 (95% CI 1.28-4.63) for adverse event. Participants from the Gynecological-Obstetrical Clinic were at higher risk for side effects (adjusted OR 4.72, 95% CI 1.60-11.62). ***Conclusion****: Pharmacological TP increases the side effect risk four-fold when compared with participants with mechanical TP or no TP. Gynecological-Obstetrical patients are at increased risks for side effects.*

Key words*: Venous Thrombosis; Venous Thrombosis/prevention & Control; Hospital Admission; Case-Control Studies; Odds Ratio.*

INTRODUÇÃO

A trombose venosa (TV) compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) e está associada a 550.000 eventos hospitalares anuais nos Estados Unidos.[1] A hospitalização aumenta 10 vezes o risco de TV, quando comparado a pacientes na comunidade. Além disso, a TV é a principal causa de óbito hospitalar evitável, sendo parâmetro de qualidade de atendimento hospitalar.[2,3] Nas últimas décadas, a incidência de TV hospitalar aumentou em decorrência do aumento da expectativa de vida, do desenvolvimento de terapias mais trombogênicas como quimioterapias e as cirurgias ortopédicas de grande porte, entre outras.[1-3]

A tromboprofilaxia venosa (TP) visa a diminuir o risco de TV em pacientes selecionados e pode ser medicamentosa e não medicamentosa (mecânica). A TP não medicamentosa compreende meias elásticas compressivas graduadas, dispositivos para compressão pneumática intermitente de membros inferiores e deambulação precoce após hospitalização. A TP medicamentosa utiliza, usualmente, heparina não fracionada ou de baixo peso molecular ou, mais recentemente, outros anticoagulantes.[4,5] A TP é eficaz, evitando dois terços das TVs hospitalares, porém pode associar-se a complicações como a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) ou hemorragias, especialmente em pacientes submetidos à TP medicamentosa.[4-6]

Dessa maneira, a TP medicamentosa apresenta riscos e benefícios. Enquanto a maioria dos estudos focaliza a eficácia da TP, há relativamente poucos estudos sobre os efeitos adversos da TP.[4-6] Este trabalho visou mensurar os efeitos adversos da TP medicamentosa e identificar determinantes associados aos efeitos adversos.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo apresenta delineamento de caso-controle aninhado em uma coorte previamente descrita.[7,8] O estudo foi extraído dos registros do programa de TP desenvolvido no Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro, Brasil, entre 1995 e 2001.[7] O hospital possui 400 leitos e é referência para os oficiais da Marinha Brasileira e seus dependentes.

Os pacientes foram elegíveis quando atendessem aos seguintes requisitos: idade superior a 18 anos; estarem internados em clínica hospitalar associada ao programa de TP e concordassem em participar do estudo. Os critérios de exclusão foram pacientes reinternados durante o programa; pacientes internados em anticoagulação; pacientes hospitalizados para tratamento de TV ou com diagnóstico de TV nas primeiras 48 horas de internação; ou pacientes transferidos entre clínicas hospitalares. Neste último caso, os pacientes foram observados até a alta da clínica original e então censurados para o acompanhamento. O objetivo dessas exclusões foi obter população de risco para TV hospitalar sem duplicidade de participantes.[8] Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FASEH, CAAE: 09247413.1.0000.5101.

Foram selecionados quatro controles (pacientes sem efeitos adversos) para cada caso-índice (paciente com efeito adverso), pareado por idade (mais ou menos um ano em relação ao caso índice), gênero, clínica de admissão e data do desfecho (mais ou menos sete dias do efeito adverso do caso índice). Caso houvesse mais de quatro controles para cada caso-índice, os controles foram escolhidos por sorteio mediante tabelas de números aleatorizados.

Foram analisadas as variáveis independentes “idade” (em faixas etárias de <40 anos, entre 41 e 59 anos e >60 anos, variável categórica ordinal); “sexo” (gênero masculino ou feminino, variável categórica dicotômica); “clínica de internação” (Clínica médica, Ginecologia-Obstetrícia e Clínica cirúrgica, variável categórica politômica); “tempo de internação” (variável discreta, unidade em dias). A categorização e os detalhes desses registros estão disponíveis em outros estudos.[3,7,8]

As variáveis de desenlace foram “trombocitopenia induzida por heparina” (HIT definida como queda superior a 50% do nível basal de plaquetas após medicação, com normalização das contagens plaquetárias após a suspensão da heparina, variável dicotômica); “sangramento maior” (associado à necessidade de hemoderivados ou à queda de hemo-

globina sérica superior a 2 g/L, variável dicotômica) ou "sangramento menor" (sangramentos que não preenchem os critérios de sangramento maior, variável dicotômica).[7,8]

O estudo atual foi delineado para apresentar poder de 0,8 e probabilidade de erro alfa de 0,05, com quatro controles para cada caso. Tendo os trabalhos anteriores referentes ao HNMD como referência, estima-se a exposição entre controles em 0,05 e, entre casos, 0,20. Com esses parâmetros, requerem-se 47 casos e 188 controles.

Variáveis categóricas foram avaliadas em relação a frequências e percentagens, enquanto que as variáveis contínuas foram descritas com médias e desvios-padrão. As diferenças entre as características basais para casos e controles foram avaliadas por teste do qui-quadrado e, quando aplicável, teste exato de Fisher.[9,10] Para variáveis discretas aplicou-se a estatística F da ANOVA.[10] O nível de significância adotado para as análises bivariadas foi de 0,05. Os resultados foram apresentados como razões de chances (OR) ou riscos relativos (RR), com os respectivos intervalos de confiança de 95%, derivados de regressão logística ou de taxas de incidência.[10] As ORs foram ajustadas para confundimento por regressão logística multivariada.[11] As variáveis para ajuste de confundimento foram selecionadas das variáveis independentes que apresentaram valor p<0,25 na análise bivariada. A regressão foi modelada em modo *stepwise* com eliminação regressiva de variáveis.[10] A significância da modelagem foi de 0,05. A análise estatística foi efetuada utilizando-se o aplicativo *software* R versão 3.0.1.

RESULTADOS

Foram estudados 21.158 pacientes no delineamento de coorte. A idade média foi de 44,7 anos, com desvio-padrão (DP) de 19,7 anos e limites mínimo e máximo de 18 e 107 anos, respectivamente. A população do estudo foi, na maioria, do sexo feminino (13.076/21.158 participantes, 61,8% do total), com tempo médio de permanência hospitalar de 9,6 dias, DP de 14,3 dias, mínimo de um dia de internação e máximo de 365 dias. Nos setores de clínicas médicas foram registrados 9.390 participantes (44,4% do total), na Ginecologia-Obstetrícia 7.546 participantes (35,7%) e nas clínicas cirúrgicas, 4.222 pacientes (20,0%). O total de 8.266 participantes não recebeu TP (39,1%), 10.326 receberam TP mecânica (48,8%), 2.047 receberam TP medicamentosa (9,7%) e 519 (2,5%) TP medicamentosa e mecânica combinadas. Esses dados podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características avaliadas no delineamento de coorte, Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, 1995-2001 (n = 21.158)

Característica	Categoria	Resultado
Gênero (%)	Feminino	13.076 (61,8)
	Masculino	8.082 (38,2)
Idade média e desvio padrão (em anos)		44,7 ± 19,7
Duração média da hospitalização e desvio padrão (em dias)		9,6 ± 14,3
Clínica Admissional (%)	Médicas	9.390 (44,4)
	Ginecologia-Obstetrícia	7.546 (35,7)
	Cirúrgicas	4.222 (20,0)
Qualquer evento adverso (%)	Sangramento menor	37 (0,2)
	Sangramento maior	12 (0,1)
	Trombocitopenia induzida por heparina	7 (< 0,1)
Tromboprofilaxia (%)	Sem tromboprofilaxia	8.266 (39,1)
	Mecânica	10.326 (48,8)
	Medicamentosa	2.047 (9,7)
	Combinada (Mecânica e Medicamentosa)	519 (2,5)

A incidência de sangramento maior foi de 3,1 eventos por 1.000 participantes submetidos à TP medicamentosa. Já naqueles sem uso de medicamentos foi de 0,2 a cada 1.000 participantes, resultando em RR de 14,4 (IC 95% 4,3-48,1). O evento sangramento menor ocorreu em 4,7 a cada 1.000 pacientes submetidos à TP medicamentosa, enquanto que nos indivíduos que não a receberam o evento ocorreu em 1,3 a cada 1.000 participantes. O RR para sangramento menor foi de 3,4 (IC 95% 1,7-6,9). A HIT foi diagnosticada em 0,8 a cada 1.000 indivíduos que receberam TP medicamentosa comparado a 0,3 a cada 1.000 naqueles que não a receberam. O RR associado à HIT foi de 2,9 (IC 95% 0,5-14,9). Qualquer evento adverso (sangramento maior, sangramento menor ou HIT) ocorreu em 8,6 a cada 1.000 indivíduos submetidos à TP medicamentosa. Entre aqueles que não foram submetidos à TP medicamentosa, a incidência de efeitos adversos foi de 1,7 a cada 1.000 participantes, resultando em RR de 5,02 (IC 95% 2,91-8,64).

Foram selecionados 265 participantes (53 casos e 212 controles) para o delineamento de caso-controle aninhado. A OR associada à TP medicamentosa, quando comparada à não TP ou TP mecânica, foi de 2,43 (IC 95% 1,28-4,63), como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos casos e controles selecionados no delineamento de caso-controle aninhado, Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, 1995-2001 (n = 265)

Característica	Categoria	Resultado em casos (n =53)	Resultados em controles (n=212)	Valor p$	OR (IC 95%)
Gênero (%)	Feminino	35 (66,0)	140 (66,0)	1	1*
	Masculino	18 (34,0)	72 (34,0)		
Idade média e desvio padrão (em anos)	55,9 ± 2,2)	55,4 ± 1,9)	0,78	–	
Duração média da hospitalização e desvio padrão (em dias)	13,5 ± 1,7	13,5 ± 0,9	1	–	
Clínica Admissional (%)	Médicas	21 (39,6)	84 (39,6)		
	Ginecologia-Obstetrícia	20 (37,7)	80 (37,7)		
	Cirúrgicas	12 (22,6)	48 (22,6)	1	1*
Tromboprofilaxia (%)	Não medicamentosa ou nenhuma	32 (60,4)	167 (78,8)		
	Medicamentosa	21 (39,6)	45 (21,2)	<0,01	2,43 (1,28-4,63)
	Trombocitopenia induzida por heparina	7 (< 0,1)	7 (< 0,1)	7 (< 0,1)	7 (< 0,1)

OR: Odds ratio ou Razão de chances. * OR igual a 1, por pareamento. IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. $ Valor p calculado pelo teste de qui quadrado, exceto para as variáveis duração média da internação e idade média, onde se aplicou a ANOVA.

Os resultados dos ajustes das medidas de risco para confundimento, realizada pela regressão logística multivariada no delineamento de coorte, estão apresentados na Tabela 3. Observou-se RR ajustado de 3,94 (IC 95% 2,01-7,71) para TP medicamentosa em relação ao não recebimento de TP medicamentosa ou não TP.

Tabela 3 - Características dos participantes associadas à qualquer evento adverso ajustadas por regressão logística multivariada, Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, 1995-2001

Característica	Valor p	OR (IC 95%)
Profilaxia medicamentosa	< 0,01	3,94 (2,01-7,71)
Profilaxia não medicamentosa ou nenhuma	1 (referência)	
Clínica de internação		
Ginecologia-Obstetrícia	< 0,01	4,72 (1,6-11,62)
Cirúrgicas	0,19	1,61 (0,78-3,32)
Médicas	1 (referência)	
Género		
Masculino	0,83	1,08 (0,54-2,16)
Feminino	1 (referência)	
Duração da internação	0,52	1,00 (0,99-1,02)

OR: *Odds ratio* ou Razão de chances, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Agrupando-se os resultados dos dois delineamentos, verificou-se que a medida de desfecho da coorte foi RR não ajustado de 5,02 (IC 95% 2,91-8,64), a OR para o delineamento de caso-controle aninhado foi de 2,44 (IC 95% 1,28-4,63) e a OR ajustada para confundimento na coorte foi de 3,94 (IC 95% 2,01-7,71). Esses dados podem ser visualizados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

O estudo atual avaliou o efeito da TP medicamentosa sobre eventos adversos (sangramento maior, sangramento menor ou trombocitopenia induzida por heparina). Após ajuste para confusão, o risco de qualquer evento adverso foi quatro vezes superior nos participantes submetidos à TP medicamentosa comparados àqueles sem TP ou com TP mecânica.

Evidência limitada de estudos observacionais em paciente cirúrgicos para reconstrução e plástica mostra que o risco de hemorragia em pacientes que não recebem TP medicamentosa é de cinco a 18 por 1.000 pacientes[s]. Há poucos estudos identificando fatores de risco para sangramento associado à TP em pacientes cirúrgicos. A maioria das observações é baseada em estimativas derivadas de braços-controle (sem intervenção, placebo ou TP não medicamentosa) de estudos clínicos aleatorizados. Porém, a maioria desses estudos exclui pacientes em alto risco hemorrágico. Com essa limitação, o risco hemorrágico em participantes que não recebem TP medicamentosa foi estimado, em metanálise de sete estudos, em 1,2% para sangramento maior (IC 95% 0,9%-1,7%). No estudo atual, esse risco foi de 0,3%, indicando população de baixo risco hemorrágico.[5] Uma segunda metanálise, utilizando a definição de sangramento em ferida operatória, identificou sangramento em 0,7% dos pacientes inscritos em braços de controle. Em metanálise de pacientes cirúrgicos recebendo TP medicamentosa, o RR de sangramento maior foi estimado em 1,8 quando comparado aos não TP, como sugerem os trabalhos de Cohen.[5,12,13]

Tabela 4 - Incidência de efeitos adversos e razão de chances de efeitos adversos da tromboprofilaxia medicamentosa em relação à tromboprofilaxia mecânica ou ausência de tromboprofilaxia, Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, 1995-2001

Profilaxia	Incidência de efeitos adversos	Valor p	OR (IC 95%)
Mecânica ou nenhuma (coorte)	1,7	1 (referência)	1 (referência)
Medicamentosa (coorte)	8,6	5,02 (2,91-8,64)	3,94 (2,01-7,71)*
Mecânica ou nenhuma (caso-controle aninhado)	–	1 (referência)	–
Medicamentosa (caso-controle aninhado)	–	2,44 (1,28-4,63)	–

OR: *Odds ratio* ou razão de chances, IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%. Tromboprofilaxia medicamentosa inclui heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular. *OR ajustada para Clínica de internação, idade e duração de internação mediante regressão logística multivariada.

No estudo atual, o RR para sangramento maior nos participantes que receberam TP medicamentosa foi de 14,4 (IC 95% 4,3-48,1), comparado aos participantes sem TP medicamentosa. Parte dessa diferença se deve à inserção de pacientes obstétricos na série atual. Porém, mesmo considerando essa diferença, o RR ainda é relativamente alto no atual estudo.

Metanálise de estudos observacionais descreveu os fatores de risco associados a sangramento maior e menor em pacientes hospitalizados em clínicas médicas. Embora a incidência de sangramento não tenha sido diretamente fornecida, sangramento maior ocorreu em 7,5 por 1.000 participantes, incidência similar à do estudo atual.[4,14]

A HIT é uma reação adversa medicamentosa mediada por anticorpos que podem gerar complicações tromboembólicas incluindo EP, isquemia arterial periférica com necrose, resultando em amputação, síndrome coronariana aguda com necrose miocárdica ou acidente vascular encefálico. O processo ocorre em cinco a 10 dias do início da heparinização.[6] Observou-se que a TP medicamentosa foi subutilizada nessa coorte (apenas 22% dos participantes em risco a receberam) e apenas em metade daqueles que permaneceram hospitalizados por pelo menos cinco dias.[3] Dessa maneira, houve exposição reduzida dos participantes à heparina, o que se refletiu na incidência reduzida de HIT.

Uma das limitações potenciais do estudo atual foi o critério de seleção não aleatório de participantes que receberam TP medicamentosa, TP mecânica ou mesmo nenhuma TP. Esse problema é inerente a estudos observacionais, podendo gerar confundimento por indicação.[15] Para minimizar o efeito da não aleatorização, foram realizados ajustes para confundimento no delineamento de coorte e avaliou-se a OR no delineamento de caso-controle aninhado. Nessas medidas, a OR ajustada variou de três a cinco, indicando a extensão do confundimento. Cumpre ressaltar que a medida da OR em caso-controle aninhado é, por definição, enviesada na direção da nulidade. No estudo atual, essa tendência foi acentuada pelo pareamento. Por esse motivo, acredita-se que a melhor medida do risco deva ser a de OR ajustada no delineamento de coorte (OR 3,94, IC 95% 2,01-7,71).

Cumpre ressaltar que a TP hospitalar foi amplamente estudada na população do estudo atual.[3,7,8,16] Nesses estudos foi possível quantificar a eficácia da TP mecânica[16], a subutilização da TP medicamentosa e seus determinantes[3], o desenvolvimento de estratégias para aumentar a efetividade da TP hospitalar[7], a modelagem de dados para predição de eficácia da TP hospitalar[8], entre outras. Isso pode ser resumido na constatação de que as TPs medicamentosas ou não medicamentosas são eficazes para a prevenção primária de TV em pacientes em risco, hospitalizados. Ainda, em pacientes com risco hemorrágico e trombótico simultâneos, a TP não medicamentosa (mecânica) está indicada. Como em qualquer intervenção, a TP medicamentosa apresenta riscos e benefícios.[17] Neste estudo, avaliaram-se apenas os riscos dessa intervenção, mas isso não quer dizer que a TP medicamentosa não deva ser utilizada. Mesmo nas pacientes da clínica ginecológico-obstétrica, onde foi evidenciado alto risco de efeitos adversos com a TP medicamentosa, a melhor seleção de participantes submetidas à TP pode resultar em mais segurança às pacientes.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a TP medicamentosa apresentou risco quatro vezes mais alto para eventos adversos do que a TP mecânica ou ausência de TP, estando a hospitalização na clínica ginecológico-obstétrica associada a elevado risco.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention- CDC.Venous thromboembolism in adult hospitalizations – United States, 2007-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61: 401-4.
2. Bastos M, Barreto SM, Caiafa JS, Rezende SM. Tromboprofilaxia: recomendações médicas e programas hospitalares. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57:88-99.
3. Bastos M, Barreto SM, Caiafa KS, Boguchi T, Rezende SM. Assessment of characteristics associated with pharmacologic thromboprophylaxis use in hospitalized patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013; 24:691-7.
4. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, *et al.*; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e195S-226S.
5. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, *et al.* American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician evidence based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141(2Suppl):e227S-77S.
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, *et al.* American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 41(2 Suppl): e495S-530S.
7. Caiafa JS, Bastos M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. J Vasc Bras. 2002; 1:103-12.
8. Bastos M. Estratificacão de risco e profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. [tese]. Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010. 135 p.
9. Agresti A. Categorical data analysis. 2nd ed. Gainsville: Wiley; 2002.
10. Petri A, Sabin C. Medical statistics at a glance. 3th ed. Gaunville: Wiley-Blackwell; 2009.
11. Gail MH, Jay HL, Lawrence VR. Likelihood calculations for matched case-control studies and survival studies with tied death times. Biometrika. 1980: 68(3):703-7.
12. Cohen AT, Wagner MB, Mohamed MS. Risk factors for bleeding in major abdominal surgery using heparin thromboprophylaxis. Am J Surg. 1997; 174:1-5.
13. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. Arch Surg. 2006; 141:790-7.
14. Decoussus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, *et al.* IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011; 139:69-79.
15. Psaty BM1, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, *et al.* Assessment and control for confounding by indication in observational studies. J Am Geriatr Soc. 1999; 47:749-54.
16. Bastos M, Oliveira KM, Lages CS, Carvalho LMC, Gonçalves MCL, Menezes RS, *et al.* Avaliação da eficácia da tromboprofilaxia venosa não farmacológica em pacientes hospitalizados: um estudo caso-controle aninhado. Submetido à publicação, abril 2014.
17. SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management venous thromboembolism. Edinburgh, EH: SIGN; 2010. [Citado 2014 abr 1]. Disponível em: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.htlm.